

日本標準商品分類番号

87625

2019年3月(第11版)

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

点滴静注用

ホスカビル[®]注 24mg/mL

ホスカルネットナトリウム水和物注射剤

Foscavir[®] Infusion Solution 24mg/mL

剤形	注射剤
製剤の規制区分	毒薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中 ホスカルネットナトリウム水和物として6gを含有
一般名	和名：ホスカルネットナトリウム水和物(JAN) 洋名：Foscarnet Sodium Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2005年11月4日 薬価基準収載年月日：2006年6月9日 発売年月日：2016年11月1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：クリンジェン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	クリンジェン株式会社 カスタマーセンター フリーダイヤル：0120-192-109 受付時間：平日9時～17時30分(土・日・祝日・当社休日を除く)

本IFは2019年3月改訂(第11版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IF とは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	25
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	26
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26
2. 一般名	3	5. 慎重投与内容とその理由	26
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	29
5. 化学名（命名法）	3	8. 副作用	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	38
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	38
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	39
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	39
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	39
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	40
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	40
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	41
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	41
3. 注射剤の調整法	6	2. 毒性試験	41
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	X. 管理的事項に関する項目	43
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	1. 規制区分	43
6. 溶解後の安定性	7	2. 有効期間又は使用期限	43
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	3. 貯法・保存条件	43
8. 生物学的試験法	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	43
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	5. 承認条件等	43
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	6. 包装	43
11. 力価	8	7. 容器の材質	43
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 同一成分・同効薬	43
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	9. 国際誕生年月日	43
14. その他	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	44
V. 治療に関する項目	9	11. 薬価基準収載年月日	44
1. 効能又は効果	9	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	44
2. 用法及び用量	10	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
3. 臨床成績	16	14. 再審査期間	44
VI. 薬効薬理に関する項目	20	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20	16. 各種コード	44
2. 薬理作用	20	17. 保険給付上の注意	44
VII. 薬物動態に関する項目	21	XI. 文献	45
1. 血中濃度の推移・測定法	21	1. 引用文献	45
2. 薬物速度論的パラメータ	22	2. その他の参考文献	46
3. 吸収	23	XII. 参考資料	47
4. 分布	23	1. 主な外国での発売状況	47
5. 代謝	24	2. 海外における臨床支援情報	50
6. 排泄	24	XIII. 備考	51
7. トランスポーターに関する情報	24		
8. 透析等による除去率	24		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ホスカビル(一般名:ホスカルネットナトリウム水和物)は1924年に合成されていた無機ピロリン酸の構造類似体であるが、1976年にスウェーデンのアストラ・アーカス社(現アストラゼネカ株式会社)が、ヘルペス群ウイルスのDNAポリメラーゼ阻害作用及び数種のレトロウイルスの逆転写酵素阻害作用を有することを発見し、その後*in vitro*でのサイトメガロウイルスに対する抗ウイルス作用に着目し開発を進めた。サイトメガロウイルス感染症は免疫機能の低下している患者で発症するが、アストラ・アーカス社は緊急性が高い「エイズ患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎」に対する治験を最優先に開発を進めた。その結果、1989年にデンマークで最初に承認され、2011年2月までに20カ国で販売されている。日本では、1995年4月に希少疾病用医薬品として指定を受け、1995年12月に臨床試験を開始した。1996年7月に主に外国で実施された非臨床試験及び臨床試験の成績によりアストラゼネカ株式会社が承認申請を行い、1997年3月に承認された。

2010年10月には薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果が得られ、「効能又は効果」、「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された(2010年10月1日付け厚生労働省医薬食品局長通知)。

2011年5月には「公的な研究事業の委託研究」「教科書等の成書や公知の文献」等を科学的根拠とした承認事項の一部変更承認により、「造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症」に対する効能が追加された。

2012年1月にホスカビルはアストラゼネカ株式会社よりノーベルファーマ株式会社に、2016年11月にクリニジェン株式会社に製造販売承認の継承が行われた。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において公知申請が妥当であると判断され、2019年3月には承認事項の一部変更承認により、「造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎」に対する効能が追加された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)に対し抗ウイルス作用を示す(*in vitro*、*in vivo*)。
2. ウイルスDNAポリメラーゼのピロリン酸結合部位に結合し、選択的に阻害する(*in vitro*)。
3. 後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対する有用性が認められている。
4. 造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症に対する有効性が認められている。本剤はガンシクロビルの代替薬として使用すべき薬剤であり、サイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症において、他剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる場合に限り使用する。
5. 造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎に対する有用性が認められている。
6. 本剤は腎障害を引き起こすことがあるので、患者ごとに腎機能に応じた用量調節を行い、投与に際しては、腎障害を防止するため生理食塩液等の水分補給を行う必要がある。
7. 本剤は電解質異常に伴う発作を誘発することがあるので、定期的に血清電解質を測定するなど、観察を十分に行い、慎重に投与する必要がある。
8. 米国で実施された後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対する比較臨床試験総症例188例中152例(80.9%)に何らかの副作用が認められた。主な症状は嘔気(30.9%、58件)、貧血(28.7%、54件)、血清クレアチニン上昇(18.6%、35件)、嘔吐(17.0%、32件)、低マグネシウム血症(14.4%、27件)、低カリウム血症(13.8%、26件)、知覚異常(12.2%、23件)、低カルシウム血症(11.7%、22件)、頭痛(11.2%、21件)、発熱(10.6%、20件)であった。
重大な副作用として、ショック、急性腎不全、心不全、心停止、血栓性静脈炎、瘻れん発作、テタニー、呼吸抑制、麻痺性イレウス、失語症、痴呆、横紋筋融解症、敗血症が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

点滴静注用ホスカビル[®]注 24mg/mL

(2) 洋名

Foscarvir[®] Infusion Solution 24mg/mL

(3) 名称の由来

ホスカビル(FOSCAVIR)は、一般名Foscarnetの一部と抗ウイルス剤を意味する「-VIR」を組み合わせた名称である。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ホスカルネットナトリウム水和物 (JAN)

(2) 洋名(命名法)

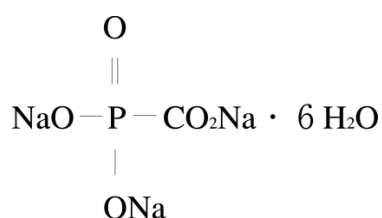
Foscarnet Sodium Hydrate (JAN)

Foscarnet sodium (INN)

(3) ステム

抗ウイルス剤 :VIR

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
ホスカルネットナトリウム水和物	$\text{CNa}_3\text{O}_5\text{P} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	300.04

5. 化学名(命名法)

Trisodium phosphonoformate hexahydrate (IUPAC命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号:AJ-003

略 名:PFA

7. CAS登録番号

63585-09-1(無水物)

Ⅲ.有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

溶 媒	溶解性	
	1 gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
エタノール (95)	5832~7887	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	10000以上	ほとんど溶けない
水	19	やや溶けやすい

2) 各種pH溶媒に対する溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点:測定不能(300℃まで検討)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁:0.5(二酸化炭素)、pKa₂:3.4(亜リン酸)、pKa₃:7.3(リン酸)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH:約10(2%水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目: 外観、乾燥減量、含量、総類縁物質

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温 (25°C)	60ヵ月間	ガラス容器密閉	変化なし
		アルミニウム容器密閉	
5°C		ガラス容器密閉	変化なし
37°C/10~35%RH			水分量の減少 及び含量の増加*
55°C		ガラス容器開放	変化なし
25°C / 80%RH			
37°C / 65%RH			
光		24時間 (120万Lux・hr)	ガラス容器密閉

* 水分量の減少(脱離)及びそれに伴う含量の増加を認めたが、分解物の変動は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル(臭化カリウム錠剤法)

ナトリウム塩の定性反応

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	点滴静注用ホスカビル [®] 注 24mg/mL
剤形の区分	注射剤(溶液)
規格	1 バイアル(250mL)中 ホスカルネットナトリウム水和物として、6g を含有する(24mg/mL) 容器:バイアル(ガラス)
性状	無色澄明の水溶液

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH:7.2~7.6

浸透圧比:約1(生理食塩液に対する比)

粘度:該当資料なし

比重:該当資料なし

安定なpH域:該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

販売名	点滴静注用ホスカビル [®] 注 24mg/mL
250mL 入りバイアル(1mL 中)	ホスカルネットナトリウム水和物 24mg(2.4%)

(2) 添加物

pH調整剤(適量)

(3) 電解質の濃度

Na:240 mEq/L

(4) 添付溶解液の組成及び容量

溶解液の添付はしていない。

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調整法

本剤を中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管への刺激を軽減するため、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液にて2倍に希釈して用いる(12mg/mL)。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

5. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
30℃	36ヵ月間	無色ガラス バイアル	変化なし
37℃			変化なし
60℃	3ヵ月間		分解物及び不溶性微粒子の わずかな増加を認めた
光	24時間 (120万 Lux・hr)		変化なし

8℃以下で保存した場合、結晶が析出することがある。

このような場合には微温湯で加温すること。

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

配合禁忌：

本剤の希釈液には生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

ホスカルネット水和物(24mg/mL) 21mL及び146mLの2用量を生理食塩液、ブドウ糖注射液及び酢酸リンゲル液と配合して、30℃で3日間保存し、pH、ホスカルネットナトリウム水和物の含量、分解物であるホスファイト含量及びホスフェイト含量について配合前と比較した。

配合薬剤/配合量	pH	本剤の 配合量	pH		配合時の A含量(%)	3日後	
			配合時	3日後		B含量(%)	C含量(%)
生理食塩液 500mL	5.32	21mL	7.37	7.36	101	増加なし	検出せず
	5.14	146mL	7.43	7.43	100	増加なし	検出せず
生理食塩液 1,000mL	5.03	21mL	7.32	7.34	99	増加なし	検出せず
	5.32	146mL	7.41	7.42	100	増加なし	検出せず
5%ブドウ糖注射液 1,000mL	4.41	21mL	7.77	7.71	98	増加なし	検出せず
	4.32	146mL	7.71	7.72	100	増加なし	検出せず
30%ブドウ糖注射液 500mL	2.92	21mL	3.95	3.97	87	著しく増加	検出せず
	3.58	146mL	7.02	6.98	100	増加なし	検出せず
酢酸リンゲル液 1,000mL	—	21mL	結晶が析出したため、未測定				
	—	146mL	結晶が析出したため、未測定				

A:ホスカルネット水和物 B:ホスファイト C:ホスフェイト

<参考> 他剤との配合変化試験成績

試験方法:エイズの治療及び合併症の治療に使用される可能性のある薬剤とホスカルネット(24mg/mL)を1:1の用量割合で配合した後、室温、蛍光灯散光下で24時間保存し、沈殿、ガスの発生及び色の変化について観察した¹⁾。

配合変化試験結果(外観)

薬剤名	試料溶液濃度(mg/mL)	結果
アシクロビルナトリウム	10	直ちに沈殿を生じた
ガンシクロビル	50	直ちに沈殿を生じた
ペンタミジンイセチオン酸塩*	6	直ちに沈殿を生じた
スルファメトキサゾール・トリメプリーム	16	直ちに沈殿を生じ、ガス発生
バンコマイシン塩酸塩	20	直ちに沈殿を生じた
アムホテリシンB	5	液は濁り、黄色沈殿を生じた
ドブタミン塩酸塩	12.5	濁沈を生じた
ドロペリドール	2.5	黄色沈殿を生じた
ハロペリドール	5	白色沈殿を生じた
フェニトインナトリウム	50	沈殿を生じ、ガス発生
ジアゼパム	5	ガス発生
ジゴキシン	0.25	ガス発生
ロラゼパム	4	ガス発生
ミダゾラム	5	ガス発生
プロメタジン塩酸塩	50	ガス発生
ジフェンヒドラミン塩酸塩	50	濁った
ロイコボリンカルシウム	10	黄濁
プロクロルペラジン	5	褐色に濁った

※本剤とペンタミジンイセチオン酸塩は併用禁忌である。

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー(間接吸光検出法)

11. 力価

該当資料なし

12. 混入する可能性のある夾雑物

合成過程上混入する可能性のある類縁物質及び分解物は次のとおりである。

名称	由来
リン酸ナトリウム(ホスフェイト)	分解物
ホスホン酸ナトリウム(ホスファイト)	分解物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V.治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 効能・効果

- 1) 後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎
- 2) 造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症*及びサイトメガロウイルス感染症
*: サイトメガロウイルス血症とは、末梢血検体で、サイトメガロウイルス抗原血症検査(HRP-C7法もしくはC10/C11法)あるいはPCR法によって活動性サイトメガロウイルス感染が証明された状態である。
- 3) 造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎

(2) 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

1. 本剤は、先天性もしくは新生児サイトメガロウイルス感染症を効能・効果とはしていない。

<解説>

本剤は、後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎及び造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症を効能・効果としている。先天性サイトメガロウイルス感染症や新生児サイトメガロウイルス感染症については使用経験がないことから本項を設定した。

2. 本剤は、サイトメガロウイルス感染が確認された患者において、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

<解説>

本剤は、後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎及び造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症に対する効果を有する一方、腎障害などの重篤な副作用を有している。したがって、サイトメガロウイルス感染が確認された患者において、治療上の有益性と危険性について十分に考慮した上で投与するか否かの判断をする必要がある

3. 本剤は、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症において、他剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる場合に投与すること。

<解説>

造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染に対する本剤の使用については、ガンシクロビル治療抵抗性やガンシクロビル及びバルガンシクロビルの使用が困難な症例に対する代替薬として推奨されるため本項を設定した。

4. 本剤をサイトメガロウイルス非感染者に感染予防の目的で使用しないこと。

<解説>

サイトメガロウイルス網膜炎は、後天性免疫不全症候群(エイズ)患者の末期に発症する日和見感染症の1つであり、CD4陽性リンパ球数が $50/\text{mm}^3$ 以下に低下した場合に発症する可能性が高いが、その発症時期を予測することは難しく、本剤の初発サイトメガロウイルス網膜炎に対する予防効果については現在のところ検討されていない。造血幹細胞移植患者に対する予防投与については、その臨床的意義が明らかではなく、本剤の感染予防の有用性については、十分には検討されていない。また、前述のように本剤は腎障害などの重篤な副作用を有するため発症予防の目的では使用しないこと。

2. 用法及び用量

(1) 用法・用量

1) 後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症

a) 初期療法: 通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、又は1回体重1kgあたり90mgを、2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2～3週間以上行う。

b) 維持療法: 初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

2) 造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症

a) 初期療法: 通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて12時間ごとに1日2回点滴静注する。初期療法は1～2週間以上行う。

b) 維持療法: 通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

3) 造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎

通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回点滴静注する。

なお、本剤による腎障害を軽減するため、本剤による治療中には水分補給を十分に行い、利尿を確保すること。

〈投与方法及び希釈調製法〉

本剤を中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管への刺激を軽減するため、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液にて2倍に希釈して用いる(12mg/mL)こと。なお、本剤の血漿中濃度の過剰な上昇により、本剤の毒性が増強することがあるので、点滴速度に十分注意し、点滴静注以外では投与しないこと。

また、点滴速度を調節するため、点滴ポンプを使用することが望ましい。

〈用量の調節〉

本剤の用量は、各患者の腎機能に応じて個別に調節すること。

(2) 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

- | |
|--|
| 1. サイトメガロウイルス血症に対して本剤を投与する場合には、臓器特異的感染症状の出現に関し注意深く経過観察を行うこと。なお、感染症状が出現した場合には、速やかにサイトメガロウイルス感染症に対する本剤投与量への変更等、適切な処置を行うこと。 |
|--|

〈解説〉

本剤投与下においてもサイトメガロウイルス血症からサイトメガロウイルス感染症への移行が認められることから、サイトメガロウイルス血症に対する本剤投与中には、臓器特異的感染症状の出現に関し注意深く経過観察し、感染症状が出現した場合には速やかにサイトメガロウイルス感染症に対する本剤投与量に変更する等の対応を行う旨の注意喚起が必要と考え設定した。

2. 本剤の投与により**重度の腎障害を起こすことがある**ので、本剤投与中は、**血清クレアチニン値**を初期療法期には少なくとも**隔日**に、維持療法期では**週に一度**は測定し、**腎機能に応じて投与量を調節すること**(参考:腎機能に応じた1回投与量調節ガイド)参照。
 なお、本剤投与中にクレアチニンクリアランス値が**0.4mL/分/kg**以下になった場合には休薬し、**腎機能が回復するまで投与しないこと**。

<解説>

本剤の投与により腎障害があらわれることがあるため、初期療法開始時、初期療法期には少なくとも隔日に、維持療法期には週に一度は血清クレアチニン値を測定し、腎機能をチェックし、腎機能に応じて投与量を調節する必要がある。

本剤60mg/kg単回投与時の血漿クリアランスと腎機能(クレアチニンクリアランス値)の相関性を検討した試験において、両者に強い相関性が認められており、腎機能の低下に伴い、本剤の血漿クリアランスが低下し、半減期が延長することが報告されている(下表参照)²⁾。

本試験において、第4群のクレアチニンクリアランス値は約0.4mL/分/kgであり、これ以下に腎機能が低下している患者では使用経験がなく、安全性が確立していない。また、重度の腎機能低下患者では、用量調節以外に投与間隔の適切な変更が必要と考えられるが、推奨できる投与間隔が確立されていないこと、及び正確なクレアチニンクリアランス値の測定が困難になり、これに基づいて算出された用量が適切な用量ではない可能性があることから、クレアチニンクリアランス値が0.4mL/分/kg以下になった場合には休薬するよう設定した。

投与群(患者数)	クレアチニンクリアランス(mL/分)	血漿クリアランス(mL/分/kg)	半減期(時間)
1群(n=6)	108.3	2.13	1.93
2群(n=6)	67.7	1.33	3.35
3群(n=7)	32.9	0.44	13.2
4群(n=4)	20.5*	0.43	25.3

*: 体重あたりに換算すると約0.4mL/分/kgに相当

腎機能の回復性に関して、腎移植後^{注)}にサイトメガロウイルス網膜炎を発症した患者に対し本剤を約1週間投与したところ、血清クレアチニン値は正常値の約3倍に上昇したが、投与中止により2~3週間以内に正常域に回復したことが報告³⁾されている。

注) 本剤の承認されている効能・効果は「後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎」「造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症」「造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎」である。

3. 本剤の腎障害を軽減するため、本剤初回投与前及び毎回の点滴静注時には適切な水分補給を行うこと(通常、本剤初回投与前及びその後本剤を点滴静注する毎にあわせて生理食塩液 0.5～1L/回、最大 2.5L/日までを点滴静注する)。

<解説>

腎障害の予防法として、水分補給により腎毒性を軽減する方法が検討されてきた。後天性免疫不全症候群(エイズ)患者にサイトメガロウイルス感染症^{注)}を併発した患者において、本剤投与中に水分補給を行わなかった症例をレトロスペクティブに、投与前夜から投与期間中にわたり水分補給(生理食塩液 2.5L/日)を行った症例をプロスペクティブに検討したところ、前者では血清クレアチニン値が投与前に比較して2倍以上に上昇したが、後者では血清クレアチニン値の上昇が抑制された⁴⁾。同様に1.5～2.5L/日の水分補給の影響について検討した試験において、本剤投与時の血清クレアチニン値上昇の発現率は、水分補給をしなかった群の66%に対し、水分補給(1.5～2.5L/日)を行った群では13%であったことが報告されている⁵⁾。このように、本剤の投与に際して、初回投与前及びその後の投与毎に生理食塩液を点滴静注するなどの十分な水分補給を行うことにより、臨床効果に影響することなく腎障害を軽減できることが知られている。

注)本剤の承認されている効能・効果は「後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎」「造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症」「造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎」である。

参考までに、臨床試験で推奨した生理食塩液の投与量は次のとおりである。

投与タイミング	初期投与量 180mg/kg	
	1日3回(8時間毎)	1日2回(12時間毎)
	生理食塩液投与量	
投与前夜	0.75L	0.75L
投与時	1.5L(0.5L/回)	1.5L(0.75L/回)
計	2.25L	2.25L
投与2日目以降	1日3回(8時間毎)	1日2回(12時間毎)
	生理食塩液投与量	
投与時	1.5L(0.5L/回)	1.5L(0.75L/回)
計	1.5L	1.5L

4. 利尿薬を併用する場合にはチアジド系利尿薬を用いる。

<解説>

本剤投与中の腎障害を予防するため、水分補給に加え利尿薬を用いることがある。強力な利尿作用により脱水状態になると、本剤の血中濃度が上昇し、逆に腎障害を引き起こす可能性があるため、利尿薬を使用する際には、過量に投与しないよう注意する必要がある。またループ系利尿薬は強力な利尿作用を有すること及び低カルシウムを来すことが知られているため好ましくないと考えられるので、利尿薬を使用する際には緩徐な利尿作用を持つチアジド系利尿薬を使用すること。

5. 本剤は点滴静注によってのみ投与すること(局所投与等、他の投与方法では使用しないこと)。

<解説>

本剤は点滴静注製剤であり、局所投与に関して詳細に検討された報告はない。また、本剤には局所刺激性があり、局所投与した場合の安全性は確立していないため設定した。

<参考:腎機能に応じた1回投与量調節ガイド>

○後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症

<初期療法>

クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	通常投与量 180mg/kg/日	
	点滴時間 1時間以上	点滴時間 2時間以上
	1日3回(8時間毎) 1回投与量(mg/kg)	1日2回(12時間毎) 1回投与量(mg/kg)
>1.4	60	90
1.4 \geq >1	45	70
1 \geq >0.8	35	50
	1日2回(12時間毎) 1回投与量(mg/kg)	1日1回(24時間毎) 1回投与量(mg/kg)
0.8 \geq >0.6	40	80
0.6 \geq >0.5	30	60
0.5 \geq \geq 0.4	25	50
0.4>	投与しないこと	

<維持療法>

クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	通常投与量 90mg/kg/日	通常投与量 120mg/kg/日
	点滴時間 2時間以上	
	1日1回(24時間毎)	1回投与量(mg/kg)
>1.4	90	120
1.4 \geq >1	70	90
1 \geq >0.8	50	65
	2日に1回(48時間毎) 1回投与量(mg/kg)	
0.8 \geq >0.6	80	105
0.6 \geq >0.5	60	80
0.5 \geq \geq 0.4	50	65
0.4>	投与しないこと	

○造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症

<初期療法>

クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	通常投与量 120mg/kg/日	
	点滴時間 1時間以上	
	1日2回(12時間毎)	1回投与量(mg/kg)
>1.4	60	
1.4 \geq >1	45	
1 \geq >0.8	35	
0.8 \geq >0.6	25	
0.6 \geq >0.5	20	
0.5 \geq \geq 0.4	15	
0.4>	投与しないこと	

<維持療法>

クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	通常投与量 90mg/kg/日	通常投与量 120mg/kg/日
	点滴時間 2時間以上	
	1日1回(24時間毎) 1回投与量(mg/kg)	
>1.4	90	120
1.4 \geq >1	70	90
1 \geq >0.8	50	65
	2日に1回(48時間毎) 1回投与量(mg/kg)	
0.8 \geq >0.6	80	105
0.6 \geq >0.5	60	80
0.5 \geq \geq 0.4	50	65
0.4>	投与しないこと	

○造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎

クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	通常投与量 180mg/kg/日
	点滴時間 1時間以上
	1日3回(8時間毎) 1回投与量(mg/kg)
>1.4	60
1.4 \geq >1	45
1 \geq >0.8	35
0.8 \geq >0.6	25
0.6 \geq >0.5	20
0.5 \geq \geq 0.4	15
0.4>	投与しないこと

本投与量調節ガイドを使用するには、クレアチニンクリアランス実測値(mL/分)を体重(kg)で除すか、血清クレアチニン値(mg/100mL)を用いて下記の計算式により、推定クレアチニンクリアランス値を求める。ただし、あくまでも推定値であるので、重症の腎障害症例においては必ずクレアチニンクリアランスを測定すること。

[クレアチニンクリアランス計算式]

$$\text{(男性) クレアチニンクリアランス(mL/分/kg)} = \frac{(140 - \text{年齢})}{(72 \times \text{血清クレアチニン[mg/100 mL]})}$$

$$\text{(女性) クレアチニンクリアランス(mL/分/kg)} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times 0.85}{(72 \times \text{血清クレアチニン[mg/100 mL]})}$$

(参考)腎機能正常者における本剤の体重別投与量

〈標準的投与量〉

体重別の標準的投与量は下表のとおりである。

原薬:ホスカルネットナトリウム水和物、製剤:点滴静注用ホスカビル注24mg/mL

体重	初期投与量				維持投与量		
	1回投与量 FOS(原薬)	1回投与量 FCV(製剤)	投与時間	投与間隔	1回投与量 FOS(原薬)	1回投与量 FCV(製剤)	投与時間
40kg	2,400mg 3,600mg	100mL 150mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	3,600～ 4,800mg	150～ 200mL	2時間以上
50kg	3,000mg 4,500mg	125mL 187.5mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	4,500～ 6,000mg	187.5～ 250mL	2時間以上
60kg	3,600mg 5,400mg	150mL 225mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	5,400～ 7,200mg	225～ 300mL	2時間以上
70kg	4,200mg 6,300mg	175mL 262.5mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	6,300～ 8,400mg	262.5～ 350mL	2時間以上
80kg	4,800mg 7,200mg	200mL 300mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	7,200～ 9,600mg	300～ 400mL	2時間以上
90kg	5,400mg 8,100mg	225mL 337.5mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	8,100～ 10,800mg	337.5～ 450mL	2時間以上
100kg	6,000mg 9,000mg	250mL 375mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	9,000～ 12,000mg	375～ 500mL	2時間以上

3. 臨床成績

【後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎】

(1) 臨床データパッケージ

米国で実施した臨床試験(用量反応探索試験、ガンシクロビルを対照とした比較試験)の後に、国内承認条件として国内において患者を用いたオープン試験を実施した。

(2) 臨床効果

1) 臨床効果(外国試験)

米国で実施された臨床試験での後天性免疫不全症候群(エイズ患者)におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対する有効率は初期療法期で87%(82/94例)、維持療法期で89%(40/45例)であった。

2) 長期投与試験

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

用量反応探索試験(外国試験)

米国において、後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎188例を対象とした臨床試験5試験が実施され、本剤による初期療法(60mg/kg、1日3回、2~3週間投与)及び維持療法(60、90、又は120mg/kg/日、8~12週間投与)の有用性が検討された。初期療法終了時に網膜炎の活動性の改善及び静止が確認された症例は全体の84%であり、維持療法期に高用量投与された症例において、網膜炎進行までの時間が延長する傾向が認められた。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

米国において後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎を対象に、本剤の(107例)初期療法期 60mg/kg、1日3回、14日間投与及び維持療法期 90mg/kg/日点滴静注と、ガンシクロビルの(127例)初期療法期 5mg/kg、1日2回、14日間投与及び維持療法期5mg/kg/日点滴静注との多施設共同オープン無作為化比較試験が実施された。

網膜炎の進行抑制効果は同等(網膜炎の進行までの日数:ホスカルネット群 59日、ガンシクロビル群 56日)であったが、死亡率において本剤投与群がガンシクロビル群に比べ有意に低かった(19ヵ月後の累積死亡率:ホスカルネット群34%、ガンシクロビル群51%)。なお、本剤におけるガンシクロビルへの薬剤変更症例数39例(36%)はガンシクロビル群14例(11%)に比べて多く、薬剤変更の主な理由は、22例が本剤の有害作用、9例が網膜炎の悪化によるものであった⁶⁾。

(参考)ガンシクロビル抵抗性サイトメガロウイルス網膜炎に対する効果(外国試験)

後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対するガンシクロビルの継続投与が困難(72例)または不応の患者(84例)に対して、本剤 60mg/kg 1日3回投与による初期療法の後、60~120mg/kg/日投与による維持療法が実施された。初期療法時に脱落した14例を除いて維持療法が継続でき、本剤の有用性が認められた⁷⁾。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

a) 使用成績調査

安全性評価対象症例73例のうち31例(42.47%)に51件の副作用が認められた。承認時迄の副作用発現症例率39.29%(11/28例)と比べ大きな差はなかった。

使用成績調査で認められた主な副作用は、白血球数減少4件(5.48%)、血小板数減少3件(4.11%)、腎機能障害3件(4.11%)であり、いずれも既知の事象であった。

重篤な副作用は31件であり、その内訳は、血小板減少症、血小板数減少、腎不全、腎機能障害、発熱、白血球数減少各2件、細菌性肺炎、白血球減少症、汎血球減少症、血栓性微小血管症、電解質失調、高ナトリウム血症、低カリウム血症、神経症、肺障害、間質性肺疾患、嘔吐、肝障害、発疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、血尿、血中カルシウム減少、血中クレアチニン増加、血中マグネシウム減少、腎クレアチニンクリアランス減少各1件であった。

b) 特定使用成績調査

妊産婦に対する安全性等の適正情報の検出を行うとともに新生児への影響を確認する目的で妊産婦に関する特定使用成績を実施した。

再審査期間中に本剤が妊産婦等に使用された症例はなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

治療的使用:承認条件として実施した試験の概要<国内試験>

後天性免疫不全症候群(エイズ)患者(先天性免疫不全症候群患者1例を含む)におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対し、初期療法期では11眼中8眼(9例)に有効(眼底所見改善度「不変」以上)であり、このうち「著明改善」(網膜炎スコアの減少率76%以上)は6眼であった。又、維持療法期では4眼中4眼(3例)に有効であった。継続観察期に移行した2例において再燃・再発はみられなかった⁸⁾。

【造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症】

平成11年2月1日付 研第4号・医薬審 第104号 厚生省健康政策研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいて、造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症治療に関するエビデンス(国内外のガイドライン、各種成書及び公表論文)により本剤の有効性が確認された。公表論文は国内10報、海外15報の合計25報であった。

- ・サイトメガロウイルス血症に対して本剤を投与したとき、ガンシクロビルと同程度のサイトメガロウイルス感染症の発症の抑制効果及びサイトメガロウイルス血症の消失効果が認められた。
- ・ガンシクロビルの使用が困難又はガンシクロビル治療抵抗性のサイトメガロウイルス感染症に対して本剤を治療投与したとき、血中サイトメガロウイルス抗原の消失効果及びサイトメガロウイルス感染症の症状の改善が認められた。

国内公表論文

	著者	出典
J1	山崎桜子他	日本小児血液学会雑誌、1999;13,151-157
J2	Ohta H 他	Bone Marrow Transplantation 2001; 27, 1141-1145
J3	清水隆之他	第 25 回日本造血細胞移植学会総会 2002 年抄録; 214, P-193
J4	工藤友恵他	日本小児血液学会雑誌、2005;19,79-82
J5	Takami A 他	Transplantation Proceedings 2007; 39, 237-239
J6	Narimatsu H 他	Transplant Infection Disease 2007; 9, 11-15
J7	岡野良昭他	臨床血液、2009; 50(9), 1082
J8	佐野智望他	第 57 回日本化学療法学会総会 2009 年抄録; 168
J9	石河由佳他	日本小児血液学会雑誌、2003;17:333-339
J10	Asakura M 他	Int J Hematol 2010; 92(2): 351-359

海外公表論文

	著者	出典
F1	Ljungman P 他	Bone Marrow Transplantation 1996; 18, 565-568
F2	Reusser P 他	Blood 2002; 99, 1159-1164
F3	Moretti S 他	Bone Marrow Transplantation 1998; 22, 175-180
F4	Bacigalupo A 他	Bone Marrow Transplantation 1994; 13, 753-758
F5	Stacy TB 他	Blood 2002;100, 11, November 16, PART 1 of 2Parts
F6	Chang J 他	Clinical Infectious Disease 1996; 22, 583-584
F7	Wang H 他	Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15, 519-520
F8	Reusser P 他	Bone Marrow Transplantation 1996; 17, 813-817
F9	Aschan J 他	Scandinavian Journal of Infectious Disease 1992; 24, 2, 143-150
F10	Ringdén O 他	The Lancet 1985; June, 29, 1503-1504
F11	Bregante S 他	Bone Marrow Transplantation 2000; 26, 23-29
F12	Reusser P 他	The Journal of Infectious Disease 1992; 166, 473-479
F13	Bacigalupo A 他	Bone Marrow Transplantation 1994; 13, 783-788
F14	Ordemann R 他	Annals of Hematology 2000; 79, 432-436
F15	Ippoliti C 他	Bone Marrow Transplantation 1997; 20, 491-495

【造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス 6 脳炎】

平成 30 年 1 月 18 日付け医政研発 0118 第 1 号・薬生薬審発 0118 第 4 号厚生労働省医政局研究開発振興課長及び医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」に基づいて、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において事前評価が行われ、公知申請を行って差し支えないとされた。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、検討に使用された参考資料のうち公表論文は国内 4 報、海外 16 報であった。

なかでも、国内における使用実態として 2017 年に日本造血細胞移植データセンター／日本造血細胞移植学会の造血細胞移植登録一元管理プログラム「TRUMP」を利用した大規模後ろ向き研究において、ホスカルネット投与例における臨床効果等が報告されている^{E5)}。

- ・ホスカルネット投与例において神経症状の消失・改善がみられた。
- ・用量別の比較では、低用量よりも高用量で反応率が高かった。
- ・HHV-6 脳炎発症 30 日以内の全死亡はホスカルネット投与例で 12%、非投与例では 31%で有意に低かった(p=0.008; log-rank test)。

国内外公表論文

	著者	出典
E1	Tunkel AR 他	Clin Infect Dis. 2008;47:303-27.
E2	Ljungman P 他	Bone Marrow Transplant. 2008;42:227-40.
E3	Ljungman P 他	J Clin Virol. 2006;37:S87-91.
E4	Dewhurst S	Herpes. 2004;11:105A-11A.
E5	Ogata M 他	Bone Marrow Transplant. 2017;52:1563-70.
E6	Ishiyama K 他	Bone Marrow Transplant. 2011;46:863-9.
E7	Zerr DM 他	Clin Infect Dis. 2002;34:309-17.
E8	Bhanushali MJ 他	Neurology. 2013;80:1494-1500.
E9	Perissinotti AJ 他	J Oncol Pharm Pract. 2015;21:85-92.
E10	Vu T 他	Bone Marrow Transplant. 2007;39:705-9.
E11	Taburet AM 他	Antimicrob Agents Chemother.1992;36:1821-4.
E12	Castelli F 他	Eur J Clin Pharmacol. 1997;52:397-401.
E13	Akesson-Johansson A 他	Antimicrob Agents Chemother 1990;34:2417-9.
E14	Agut H 他	Res Virol 1989;140:219-28.
E15	Raffi F 他	Antimicrob Agents Chemother. 1993;37:1777-80.
E16	安川正貴	臨床血液. 2008;49:247-56.
E17	Flamand L 他	J Med Virol. 2010;82,1560-8.
E18	Zerr DM	Curr Opin Infect Dis. 2012;25,438-44.
E19	Ogata M 他	Bone Marrow Transplant. 2015;50:1030-6.
E20	Tomblyn M 他	Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:1143-238.

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル

2. 薬理作用

ホスカルネットはリン酸化酵素による活性化を経てウイルスDNAポリメラーゼ活性を阻害するガンシクロビルやアシクロビルとは異なり、直接 DNAポリメラーゼを阻害し、抗サイトメガロウイルス作用及び抗ヒトヘルペスウイルス6作用を示す。この作用機序の違いが交差耐性の起こりにくい原因と考えられる。

(1) 作用部位・作用機序

ホスカルネットは、ウイルスのDNAポリメラーゼのピロリン酸結合部位に直接作用することにより、DNAポリメラーゼ活性を抑制し⁹⁾、サイトメガロウイルス及びヒトヘルペスウイルス6の増殖を抑制する(静ウイルス作用)。この抑制作用は、宿主細胞のDNA合成に影響を与えない濃度で観察された¹⁰⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) サイトメガロウイルス感染マウスにおける効果¹¹⁾

サイトメガロウイルスをマウスに接種、2時間後からホスカルネット(250mg/kg) 1日2回、5日間腹腔内注射したところ、死亡率の有意な減少がみられた。

2) 抗サイトメガロウイルス作用 (*in vitro*)

サイトメガロウイルスの増殖に対する抑制効果を試験管内で調べたところ、50%増殖抑制に要する薬剤濃度(IC₅₀)はホスカルネットで 34~130 μ mol/L^{12~14)}、ガンシクロビルで 3.4~7 μ mol/Lであった。またホスカルネットは、サイトメガロウイルスの各種分離株の*in vitro*での増殖を300~400 μ mol/Lで完全に抑制した¹⁴⁾。

3) 抗ヒトヘルペスウイルス6作用 (*in vitro*)

ヒトヘルペスウイルス6に対するIC₅₀は49 \pm 2 μ mol/Lであった¹⁵⁾。

4) 薬剤耐性サイトメガロウイルス株の分離¹⁶⁾

サイトメガロウイルス網膜炎を発症したエイズ患者において、ホスカルネットあるいはガンシクロビルを3か月間以上投与した後、薬剤耐性サイトメガロウイルス株の出現率を調べた。ホスカルネットで治療中の患者では、5例において血清中サイトメガロウイルスが陽性であったが、薬剤感受性試験の結果、耐性株は検出されなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII.薬物動態に関する項目

(参考)外国人による成績である。

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

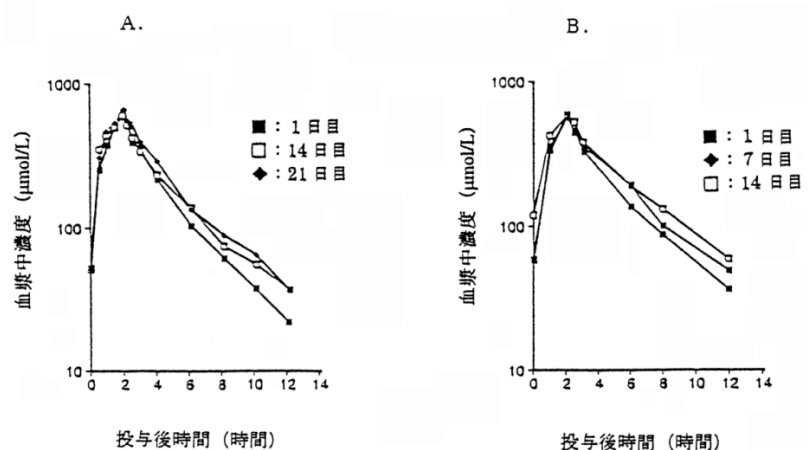
1) 単回投与

該当資料なし

2) 反復投与

通常用量での血中濃度

サイトメガロウイルス網膜炎を発症したエイズ患者の静脈内に本剤の60mg/kg(1時間点滴静注、1日3回、3週間)又は90mg/kg(2時間点滴静注、1日2回、2週間)の用量を、反復投与したときの血漿中ホスカルネット濃度は、点滴静注終了時に約600 μ mol/Lの最高濃度を示し、その後約3時間の半減期で血漿中より消失し、反復投与による蓄積傾向は認められなかった^{17,18)}社内資料。



エイズ患者に本剤を反復静脈内注入したときの血漿中ホスカルネット濃度推移

A: 60 mg/kg, 1時間注入, 1日3回, 21日間 (n=6)

B: 90 mg/kg, 2時間注入, 1日2回, 14日間 (n=11)

反復投与時の薬物動態パラメータ

投与方法	n	投与日数	最高濃度 (μ mol/L)	最低濃度 (μ mol/L)	消失半減期 (h)	総クリアランス (mL/min/kg)
60mg/kg 1日3回点滴静注	6	1	559 \pm 76	41 \pm 12	2.7 \pm 0.7	2.3 \pm 0.3
		14	604 \pm 58	87 \pm 58	3.0 \pm 1.4	1.8 \pm 0.5
		21	619 \pm 118	66 \pm 27	2.4 \pm 0.5	1.8 \pm 0.4
90mg/kg 1日2回点滴静注	11	1	581 \pm 161	33 \pm 34	3.0 \pm 1.2	2.0 \pm 0.6
		7	577 \pm 182	38 \pm 49	3.0 \pm 1.4	2.3 \pm 1.2
		14	605 \pm 118	52 \pm 59	3.4 \pm 1.4	2.0 \pm 0.6

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

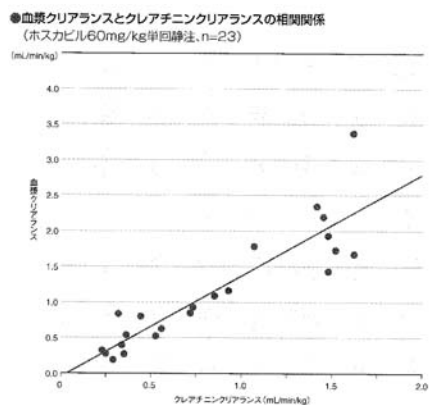
(4) 消失速度定数

本剤を後天性免疫不全症候群（エイズ）患者（n=6）の静脈内に3日間持続注入後の血漿中ホスカルネット濃度の半減期は、 0.45 ± 0.32 時間（ α 相）、 3.3 ± 1.3 時間（ β 相）であった¹⁹。血漿中ホスカルネットの半減期は、腎障害の重症度に比例して長くなり、24時間のクレアチニンクリアランス値が $44 \sim 90$ mL/分の患者における半減期は2～8時間と報告されている。

(5) クリアランス

本剤を後天性免疫不全症候群（エイズ）患者に反復静脈内注入したときの血漿クリアランス（2臨床試験）は 130 ± 44 （n=12）及び 178 ± 48 mL/分（n=10）で、連続注入したときの血漿クリアランス（2臨床試験）は 152 ± 59 （n=12）及び 214 ± 25 mL/分（n=5）であった。

腎機能が正常な患者の静脈内に本剤を連続注入したとき、注入終了後12時間以内に投与量の79～92%が未変化体として尿中に排泄され、尿中排泄データより腎からの排泄機構には糸球体濾過と尿細管分泌の関与が示唆された²⁰。血漿からのホスカルネットのクリアランスは、患者のクレアチニンクリアランスに比例していたので、患者の腎機能（クレアチニンクリアランス）に応じて、投与量を個別に調整することが必要である²（p14-15（参考：腎機能に応じた1回投与量調節ガイド）参照）



(6) 分布容積^{17~19)}

定常状態における平均分布容積は0.3~0.6L/kgの範囲であった。

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白との結合率は、1~1000 μ mol/Lの濃度範囲で14~17%であった (*in vitro*)。

3. 吸収

該当しない。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

マウスに¹⁴C-ホスカルネット(24mg/kg)を静脈内投与後の脳内放射能濃度は、血中濃度より極めて低く、脳-血液関門をほとんど通過しないと考えられた。

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>

妊娠ラットに¹⁴C-ホスカルネット(75mg/kg)を皮下投与後の胎児中濃度は母獣血液中濃度の約1/9に相当し、胎盤通過性があることが示唆された。

(3) 乳汁への移行性

<参考>

授乳ラットに静脈内投与後の乳汁中濃度は、投与3~6時間後に最高濃度を示し、その濃度は母獣血液中濃度の約3倍であった。

(4) 髄液への移行性

エイズ患者(n=27)に本剤を56~213mg/kgの用量で2~6時間静脈内注入したとき、脳脊髄液中濃度は注入直後に80~200 μ mol/Lを示し、この濃度は血漿中濃度の約1/5に相当した²¹⁾。投与6時間以降における脳脊髄液中濃度は、血漿中濃度とほぼ同等であった。

(5) その他の組織への移行性

眼球への分布

本剤で初期療法(180mg/kg/日を点滴静注)及び維持療法(120mg/kg/日を点滴静注)を受けているサイトメガロウイルス網膜炎を合併した後天性免疫不全症候群(エイズ)患者の硝子体におけるホスカルネット濃度は、初期療法期 189 \pm 177 μ mol/L(n=5)、維持療法期 163 \pm 167 μ mol/L(n=4)であった。この濃度は、同時刻に採取した血漿中濃度に比して高かった²²⁾。

<参考>

¹⁴C-ホスカルネットナトリウム水和物(24mg/kg)をマウスに静脈内投与後、腎、骨以外の組織では血漿中濃度とほぼ類似した濃度推移を示した。腎での濃度は投与30分後に血漿中濃度の約20倍を示したが、24時間後には30分後の値の約1/200に低下した。骨での濃度は用量に依存して増加し、分布量は投与量の約30%に相当した。骨に分布した¹⁴C-ホスカルネットナトリウム水和物は、8日(α 相)及び約1.5年(β 相)の半減期で緩やかな消失を示したが、骨組織のリン酸カルシウム量に対する影響は認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

大部分が未変化体のまま、尿中に排泄される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当しない

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄^{18~20)}

(1) 排泄部位及び経路

本剤を後天性免疫不全症候群(エイズ)患者に点滴静注したとき、投与量の約82%がホスカルネットとして尿中に排泄された。投与量の約18%が尿中に回収されず、動物試験の結果より骨中に貯留していると考えられた。

(2) 排泄率

本剤を後天性免疫不全症候群(エイズ)患者に0.16mg/kg/minの速度(投与量:230mg/kg/day)で10~14日間連続注入した時、尿中総排泄量の約90%は持続注入後12時間以内に排泄された。

(3) 排泄速度

(2)排泄率の項を参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

腹膜透析患者(1例)において、持続的循環式腹膜灌流(CCPD)、持続的外来腹膜灌流(CAPD)施行中のホスカルネット消失半減期は、それぞれ41.4時間、45.8時間で、腎機能が正常な患者で観察される半減期に比べ有意に長かった²³⁾。

(2) 血液透析

血液透析患者に本剤を60mg/kg静脈内投与した時、血液透析施行後の血漿中濃度は透析前に比べ約50%に減少し²⁴⁾、投与量の37-38%が血液透析(2-3.5h)により除去された²⁾。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

1. 本剤の投与により腎障害があらわれるので、頻回に血清クレアチニン値等の腎機能検査を行い、腎機能に応じた用量調節を行うこと。

<解説>

本剤は腎毒性を有しており、本剤投与によりほとんどの患者で腎障害が認められる。米国における後天性免疫不全症候群（エイズ）患者に併発したサイトメガロウイルス網膜炎に対して本剤を投与した臨床試験において、高頻度に腎障害が認められており、また、腎不全による死亡例が報告されていることから設定した。

本剤投与開始時の腎機能は、本剤による腎障害発現の可能性の目安にはならず、本剤投与中、いずれの患者にも時期を問わず発現する可能性があるが、特に腎障害の既往のある患者に対しては、慎重な投与が必要である。通常、血清クレアチニン値の上昇は、本剤の中止あるいは用量調節により可逆性を示すことから、投与開始時及び投与中には頻回に腎機能検査を行い、腎機能に応じた用量調節を行うことが重要である。

なお、腎障害の機序として、腎尿細管上皮に高濃度に分布した本剤がカルシウム等の2価陽イオンの恒常性を障害し、これらの異常が連日投与により持続すると、腎尿細管上皮細胞の傷害や壊死等を引き起こすと考えられている。

【警告】

2. 本剤は、電解質異常に伴う発作を誘発することがあるので、定期的に血清電解質を測定するなど、観察を十分にを行い、慎重に投与すること。

<解説>

本剤がカルシウムイオン等の2価の陽イオンとキレートを形成することにより低カルシウム血症、低マグネシウム血症がみられることがあり、さらに腎尿細管における電解質の恒常性が乱れることから、低カリウム血症等の電解質異常があらわれると考えられている。

これらの血清電解質の一過性の変化は、心機能障害や痙攣発作の発現に関与すると考えられており、また、本剤投与中に電解質異常に伴う痙攣発作が発現し、死亡した症例があることから設定した。

本剤投与中は、口部周辺の刺痛、四肢のしびれ感及び知覚異常などのカルシウムイオンの低下による初期症状に十分注意する必要がある。また、これらの電解質異常により、テタニーや大発作痙攣のような重篤な症状が発現することがあるので、定期的に血清電解質を測定するなど、観察を十分に行うこと。また、中枢神経系や心機能に異常のある患者や投与前から低カルシウム血症など電解質異常のある患者、電解質に影響を与える他剤の投与を受けている患者では特に注意が必要である。投与前から電解質異常が認められる場合、電解質異常を補正した後で投与することが望ましいと考えられている。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

一般的に、一度過敏症を起こした患者では、再投与により過敏症状がより強くあらわれる可能性がある。また、本剤投与によりショック様症状、発疹、そう痒等の過敏症状が報告されているため、問診の結果、本剤による過敏症の既往歴が判明した場合には本剤の投与を避けること。「6.重要な基本的注意（4）」、「8.副作用（2）重大な副作用 1）ショック」を参照。

2. クレアチニンクリアランス値が、0.4mL/分/kg未満の患者[腎障害を増悪させることがある。]

<解説>

クレアチニンクリアランス0.4mL/分/kg以下の患者に対する安全性は確立していない。

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量（2）用法・用量に関連する使用上の注意とその理由2.」を参照。

3. ペンタミジンイセチオン酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

<解説>

本剤及びペンタミジンイセチオン酸塩は、共に腎障害、低カルシウム血症を引き起こすことが知られており、両剤の併用時には、相加作用によりこれらの副作用が増強する可能性が考えられる。海外で両剤の併用により4例に低カルシウム血症がみられ、そのうち1例は、急性腎不全、低カルシウム血症、大発作痙攣が発現し死亡したという報告²⁵⁾があるので、両剤の併用は禁忌としている。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照。

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 腎障害のある患者[腎障害を増悪させることがある。]

<解説>

「警告1」及び「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量（2）用法・用量に関連する使用上の注意とその理由」を参照。

- (2) 低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症等の電解質異常のある患者 [本剤のキレート作用によりカルシウム及びマグネシウムの血清中濃度の低下をさらに増強することがある。また、血清中カリウム濃度をさらに低下させることがある。]

<解説>

「警告2」及び「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（3）」を参照。

(3) 中枢神経系・心機能に異常のある患者 [本剤による電解質異常により症状を悪化させることがあるので、慎重に観察を行い、血清電解質の補正など適切な処置を行うこと。]

<解説>

「警告 2」を参照。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤の後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対する使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

- 1) 国内で実施された臨床試験の科学的なデータは少ないこと。
- 2) 本剤は後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の**根治療法薬ではない**ことから、症状が進行・再発する可能性があるため、定期的に眼科学的検査を受ける必要があること。
- 3) 腎障害、電解質異常に伴う**発作があらわれ重篤な転帰をとることがある**ため、口周囲のヒリヒリ感、四肢のしびれ、知覚異常等の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。

<解説>

本剤は、対象患者に対する治療の緊急性により、海外での臨床試験成績及び非常に限られた国内の臨床試験の成績により承認された。また、副作用の発現頻度が高く、腎障害や電解質異常に伴う発作等の重篤な副作用が報告されている。これらのことから、本剤の承認条件の1つとして「治療にあたっては、本剤は現在、我が国における臨床試験が行われており、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。」があげられている。また、その後、厚生省の諮問機関であるエイズ医薬品調査会より、エイズ治療薬の添付文書にはインフォームド・コンセントを得た後に使用することを明記すべきとの指摘があったことから本項を設定した。

(2) 後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対しては、本剤の投与により**重篤な副作用**が報告されていること及び本剤ではサイトメガロウイルス網膜炎を**完治できない**ことを念頭におき、患者の**精神面も含めて治療の要否**を慎重に考えること。

<解説>

本剤の投与により、腎障害、電解質異常とそれに伴う痙攣発作などの重篤な副作用が報告されている。また、サイトメガロウイルス網膜炎は症状が改善しても再発・再燃を繰り返すことから、患者自身が本剤の投与により網膜炎が治癒すると考えている場合、完治しないことで焦燥感がつることなどが考えられ、このような患者の精神面を考慮して、本剤による治療の要否を慎重に考える必要がある。

(3) 本剤は体内の 2 価陽イオンとキレートを形成し、血清中の**カルシウム、マグネシウム濃度の低下**を来すとの報告がある。また、血清中**カリウム濃度の低下**を来すことが報告されているので、本剤投与中は、**定期的に血清電解質の測定**を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

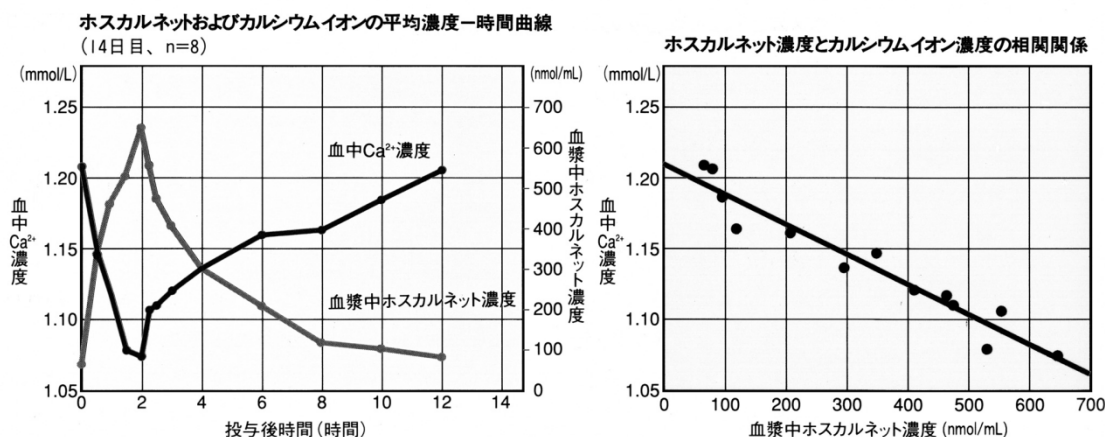
<解説>

後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎患者で、用量依存性のカルシウムイオンの低下が観察されている。

本剤 90mg/kg (n=6)、120mg/kg (n=11)を2時間かけて単回点滴静注した試験において、点滴開始時と比較して点滴終了時にすべての患者で血漿カルシウムイオンの低下が認められ、90mg/kg投与群では平均0.17mmol/L、120mg/kg投与群では平均0.28mmol/Lの低下と用量依存性を示した²⁶⁾。

後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎患者に本剤60mg/kg/8h又は90mg/kg/12hを反復点滴静注した試験において、本剤の濃度とカルシウムイオン濃度との間に負の相関性が認められている($r=0.96$; $p<0.001$)。試験第1日目、14日目、21日目の点滴終了時に測定したカルシウムイオン濃度は、投与前と比較して10~16%の低下が認められた。この低下は用量に依存した一過性の変化で、点滴終了後、本剤の濃度の低下とともに徐々に正常値にもどった¹⁷⁾。

一方、マグネシウム値とカリウム値の低下は一般に一過性で無症候性であるが、症候性の低マグネシウム血症も報告されている²⁷⁾。



(4) ショック等の重篤な過敏反応の発現を予測するため、十分な問診を行うこと。また、このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<解説>

国内での臨床試験⁸⁾において本剤投与中に、発熱・悪寒、発疹などを初発症状とし、戦慄、顔面蒼白、チアノーゼ、呼吸困難などのショック様症状を呈した症例が報告されていることから本項を設定した。

問診の結果、本剤による過敏症の既往歴が判明した場合には、本剤の投与を避けること。

(5) 泌尿・生殖器に局所刺激性による刺激感、潰瘍があらわれることがあるので、排尿後は洗浄・清拭等により衛生状態に注意すること。

<解説>

本剤投与中の男性患者に、本剤の尿中濃度が高いことによると考えられる陰茎上皮の局所刺激感と潰瘍が報告されている^{28~31)}。また、本剤投与中の女性患者においても外陰膺潰瘍が報告されている^{32,33)}ので、排尿後は洗浄・清拭を行う等、衛生状態には十分注意する必要がある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペンタミジンイセチオン酸塩 ベナンボックス	腎障害の増強、低カルシウム血症が起こることがある。なお、海外で本剤とペンタミジンイセチオン酸塩（静注）との併用により、重篤な低カルシウム血症が発現し死亡した症例が報告されている。	相加的に副作用（腎障害、低カルシウム血症）が増強する。

<解説>

「禁忌 3」を参照。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血清カルシウム濃度に影響を及ぼす薬剤 ループ利尿薬等 フロセミド等	低カルシウム血症が起こることがある。	本剤のキレート作用により、低カルシウム血症を呈しやすくなる。
腎毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、 アミカシン硫酸塩等 スルファメトキサゾール・トリメプリム バンコマイシン塩酸塩 アムホテリシンB シクロスポリン タクロリムス水和物 メトトレキサート シスプラチン 等	腎障害を増強することがある。	相加的に副作用（腎障害）が増強する。

<解説>

本剤は、2価の陽イオンとのキレート作用により低カルシウム血症を起こすことがあるので、血清カルシウム濃度に影響を及ぼす薬剤と併用した場合、さらに低カルシウム血症があらわれやすくなるため、併用する場合には注意すること。

本剤投与により腎障害があらわれることがあり、造血幹細胞移植患者において、アミノグリコシド系抗生物質、アムホテリシンB、シクロスポリン等、併用される可能性が高い免疫抑制剤、感染予防／治療剤など腎毒性を有する薬剤との併用により腎障害が増強するおそれがあるので、できるだけ併用は避けること。

海外においてサイトメガロウイルス網膜炎及びカンジダ感染症を併発した後天性免疫不全症候群（エイズ）患者3例で、本剤とアムホテリシンBの併用により急性腎不全が発現したという報告³⁴⁾及び本剤とシクロスポリンの併用により急性腎不全が発現したという報告³⁵⁾がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

米国で実施された後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対する比較臨床試験総症例188例中152例(80.9%)に何らかの副作用が認められた。主な症状は嘔気(30.9%、58件)、貧血(28.7%、54件)、血清クレアチニン上昇(18.6%、35件)、嘔吐(17.0%、32件)、低マグネシウム血症(14.4%、27件)、低カリウム血症(13.8%、26件)、知覚異常(12.2%、23件)、低カルシウム血症(11.7%、22件)、頭痛(11.2%、21件)、発熱(10.6%、20件)であった。

造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及び感染症については、副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

次の様な症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1) **ショック** :本剤の投与中に、発熱・悪寒、発疹等を初発症状とし、戦慄、顔面蒼白、チアノーゼ、呼吸困難等のショック様症状を発現した症例が報告されている。
- 2) **急性腎不全**(1～10%) (「警告」、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)
- 3) **心不全**(1%未満)、**心停止**(1%未満)、**血栓性静脈炎**(1～10%)
- 4) **痙れん発作**(1～10%) (「警告」の項参照)、**テタニー**(1%未満)
- 5) **呼吸抑制**(1%未満)
- 6) **麻痺性イレウス**(1%未満)
- 7) **失語症**(1%未満)、**痴呆**(1%未満)
- 8) **横紋筋融解症**(頻度不明)
- 9) **敗血症**(1～10%)

(3) その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液	貧血、血中ヘモグロビン減少、顆粒球減少	白血球減少、血小板減少	血栓症	白血球増多
循環器		高血圧、心電図異常、心悸亢進、浮腫、潮紅	徐脈、期外収縮、低血圧	心室性不整脈、QT間隔の延長
呼吸器			呼吸困難、喉頭炎	
過敏症		発疹、そう痒		
皮膚		皮膚潰瘍形成	皮膚障害、多汗	
腎臓	クレアチニンクリアランス低下、血清クレアチニン上昇等の腎機能異常	尿毒症、排尿困難、尿道障害、多尿	蛋白尿、中毒性ネフロパシー、腎尿細管障害、夜間頻尿、抗利尿ホルモン異常	腎臓痛、尿崩症
代謝異常		アシドーシス、Al-P上昇	血液量過多、LDH上昇、体重減少、アミラーゼ上昇、CK(CPK)上昇	
電解質異常 ^{注1)}	低マグネシウム血症、低カリウム血症	低リン酸血症、高リン酸血症、低ナトリウム	高カルシウム血症	

	症、低カルシウム血症	血症		
消化器	悪心・嘔吐	下痢、食欲不振、腹痛、便秘、消化不良、味覚倒錯	腸炎、膵炎、鼓腸放屁、口渇、口内乾燥	
精神神経系 ^{注2)}	知覚異常、頭痛	めまい・眩暈、不随意筋収縮、無力症、錯乱、知覚減退、神経障害、抑うつ、不安、疲労、倦怠感、精神病、神経過敏、興奮、攻撃性、振戦、運動失調	緊張亢進、ジスキネジア、末梢神経障害、反射亢進、昏迷、協調異常、EEG異常、傾眠、健忘	
泌尿・生殖器 ^{注3)}				局所刺激性による性器の刺激、陰茎潰瘍、外陰膺潰瘍
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、A/G 比異常		
筋肉				ミオパシー、筋炎、筋脱力、筋肉痛
注射部位		注射部位の疼痛	注射部位の炎症	
その他	発熱	悪寒、感染症	視覚異常、疼痛、網膜剥離、複視、耳鳴、耳痛	

表中の頻度は米国で実施された後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対する臨床試験成績に基づく

注1) 定期的に血清電解質を測定するなど観察を十分に行い、口周囲のヒリヒリ感、四肢のしびれ感、知覚異常等の発現又は電解質異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注2) 特に中枢神経系疾患の既往歴のある患者には注意すること。

注3) 排尿後は洗浄・清拭等により衛生状態に注意すること。

腎障害

本剤は体内で代謝されることなく、主として腎臓から排泄される。一方本剤はカルシウムイオン等の2価の陽イオンとキレートを形成することが知られている。したがって、腎尿細管上皮に高濃度に分布した本剤がカルシウム等の2価の陽イオンの恒常性を障害し、上皮細胞へのグルコースやイオン輸送等の生理過程に異常を引き起こし、これらの異常が連日投与により持続すると、腎尿細管上皮細胞の傷害や壊死等を引き起こすと考えられる。本剤の投与に際しては、頻回に腎機能検査を行い、腎機能に応じて用量調節を行うことが重要である。また、初回投与前及び投与時に生理食塩液を点滴静注するなどの十分な水分補給を行うことにより、臨床効果に影響することなく腎障害を軽減できることが知られている^{4,5)}。

電解質異常

本剤がカルシウムイオン等の2価の陽イオンとキレートを形成することにより低カルシウム血症、低マグネシウム血症がみられることがあり、これにより腎尿細管における電解質の恒常性が乱れ、低カリウム血症等が

あらわれると考えられている。本剤投与中は、口部周辺の刺痛、四肢のしびれ感及び知覚異常などのカルシウムイオンの低下による初期症状に十分注意する必要がある。また、これらの電解質異常により、テタニーや大発作瘧れんのような重篤な症状が発現することがあるので、定期的に血清電解質を測定するなど、観察を十分に行うこと。本剤投与とカルシウムイオン濃度との間に用量依存性の明らかな相関性が認められている¹⁷⁾ので、低カルシウム血症が認められた場合、点滴速度に留意し、電解質の補正など適切な処置を行うことにより症状を軽減できることが示唆されている。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

米国で実施された後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対する比較臨床試験において、188 例中 152 例(80.9%)に何らかの副作用が認められた。

副作用発現状況一覧表(その1)[海外データ]

安全性評価対象例数		188
副作用発現症例数		152
副作用発現率		80.9%
皮膚・皮膚附属器障害	そう痒	2 (1.1)
	発疹	7 (3.7)
	皮膚障害	1 (0.5)
	皮膚潰瘍形成	3 (1.6)
	多汗	1 (0.5)
中枢・末梢神経系障害	失語症	1 (0.5)
	運動失調	4 (2.1)
	錯乱	4 (2.1)
	痙れん	5 (2.7)
	大発作痙れん	7 (3.7)
	協調異常	1 (0.5)
	痴呆	1 (0.5)
	めまい	12 (6.4)
	ジスキネジア	1 (0.5)
	EEG異常	1 (0.5)
	頭痛	21 (11.2)
	知覚過敏	1 (0.5)
	反射亢進	1 (0.5)
	緊張亢進	1 (0.5)
	知覚減退	8 (4.3)
	不随意筋収縮	14 (7.4)
	ニューロパシー	4 (2.1)
	末梢神経障害	1 (0.5)
	異常感覚	23 (12.2)
	呼吸抑制	1 (0.5)
	感覚障害	1 (0.5)
昏迷	1 (0.5)	
テタニー	1 (0.5)	
振戦	3 (1.6)	
自律神経系障害	下痢	1 (0.5)
	潮紅(フラッシング)	1 (0.5)
	高血圧	2 (1.1)
	心悸亢進	1 (0.5)
視覚障害	複視	1 (0.5)
	眼の異常	1 (0.5)
	網膜剥離	1 (0.5)
聴覚・前庭障害	耳痛	1 (0.5)
	耳鳴	1 (0.5)
その他の特殊感覚障害	味覚倒錯	2 (1.1)

例数(%)

副作用発現状況一覧表(その2)[海外データ]

精神障害	攻撃的反応	3 (1.6)	
	激越	6 (3.2)	
	健忘(症)	1 (0.5)	
	食欲不振	10 (5.3)	
	不安	9 (4.8)	
	錯乱	6 (3.2)	
	うつ病	2 (1.1)	
	神経過敏(症)	9 (4.8)	
	精神病	2 (1.1)	
	傾眠	1 (0.5)	
	思考異常	1 (0.5)	
	消化管障害	腹痛	3 (1.6)
		アミラーゼ上昇	1 (0.5)
便秘		2 (1.1)	
下痢		14 (7.4)	
消化不良		2 (1.1)	
腸炎		1 (0.5)	
鼓腸放屁		1 (0.5)	
麻痺性イレウス		1 (0.5)	
口内乾燥		1 (0.5)	
嘔気		58 (30.9)	
膵炎		1 (0.5)	
嘔吐		32 (17.0)	
肝臓・胆管系障害		A/G比異常	7 (3.7)
		r-GTP上昇	1 (0.5)
	肝機能異常	6 (3.2)	
	血清AST(GOT)上昇	1 (0.5)	
	血清ALT(GPT)上昇	3 (1.6)	
代謝・栄養障害	アシドーシス	2 (1.1)	
	クレアチンフォスフォキナーゼ上昇	1 (0.5)	
	輸液過多	1 (0.5)	
	高カルシウム血症	1 (0.5)	
	高リン酸血症	11 (5.9)	
	血液量過多	1 (0.5)	
	低カルシウム血症	22 (11.7)	
	低カリウム血症	26 (13.8)	
	低マグネシウム血症	27 (14.4)	
	低ナトリウム血症	3 (1.6)	
	低リン酸血症	12 (6.4)	
	LDH上昇	1 (0.5)	
	血清クレアチニン上昇	35 (18.6)	
	二次性浮腫	1 (0.5)	
	下腿浮腫	2 (1.1)	
	Al-P上昇	2 (1.1)	
	口渇	1 (0.5)	
	尿毒症	2 (1.1)	
	体重減少	1 (0.5)	

例数(%)

副作用発現状況一覧表(その3)[海外データ]

内分泌障害	抗利尿ホルモン異常	1 (0.5)
心・血管障害(一般)	心不全	1 (0.5)
	ECG異常	2 (1.1)
	高血圧	4 (2.1)
	低血圧	1 (0.5)
心拍数・心リズム障害	徐脈	1 (0.5)
	心停止	1 (0.5)
	期外収縮	1 (0.5)
	心悸亢進	1 (0.5)
血管(心臓外)障害	潮紅(フラッシング)	1 (0.5)
	血栓性静脈炎	1 (0.5)
	表在性上肢血栓性静脈炎	1 (0.5)
呼吸器系障害	呼吸困難	1 (0.5)
	喉頭炎	1 (0.5)
赤血球障害	貧血	54 (28.7)
白血球・網内系障害	顆粒球減少(症)	19 (10.1)
	白血球減少(症)	12 (6.4)
	白血球異常	6 (3.2)
血小板・出血凝血障害	異常血小板	2 (1.1)
	血小板減少(症)	4 (2.1)
	血栓(症)	1 (0.5)
泌尿器系障害	蛋白尿	1 (0.5)
	クレアチニンクリアランス低下	12 (6.4)
	排尿困難	3 (1.6)
	中毒性ネフロパシー	1 (0.5)
	夜間頻尿	1 (0.5)
	多尿	3 (1.6)
	急性腎不全	2 (1.1)
	腎機能異常	15 (8.0)
	尿細管障害	1 (0.5)
	尿道障害	3 (1.6)
一般的全身障害	無力(症)	12 (6.4)
	異常号泣	1 (0.5)
	疲労	8 (4.3)
	発熱	20 (10.6)
	倦怠(感)	3 (1.6)
	浮腫	1 (0.5)
	疼痛	1 (0.5)
	悪寒	2 (1.1)
	薬効過多	3 (1.6)
	適用部位障害	注射部疼痛
注射部反応		1 (0.5)
抵抗機構障害	感染	1 (0.5)
	細菌感染	1 (0.5)
	敗血症	2 (1.1)

例数(%)

国内市販後に収集された副作用(いずれかの群で5件以上のものについて記載)

	造血幹細胞移植等に 伴うCMV感染	造血幹細胞移植等に 伴うHHV-6感染	その他
SOC/LLT(器官別大分類)	426	102	1175
血液およびリンパ系障害	25	4	53
白血球減少症	4	0	7
好中球減少症	0	0	6
汎血球減少症	8	0	15
血小板減少症	6	0	6
血栓性微小血管症	3	2	7
胃腸障害	29	8	113
下痢	1	1	8
悪心	12	1	51
膵炎	2	1	7
嘔吐	9	1	26
一般・全身障害および投与部位の状態	39	6	116
状態悪化	6	2	12
死亡	3	0	7
未承認適応に対する薬効欠如	1	0	5
注入部位血管外漏出	1	0	7
倦怠感	1	0	5
多臓器機能不全症候群	1	2	5
発熱	13	1	31
肝胆道系障害	10	2	30
肝機能異常	3	1	12
肝障害	4	0	10
感染症および寄生虫症	22	13	58
敗血症	1	2	5
臨床検査	55	2	135
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	0	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	0	5
血中カルシウム減少	3	0	13
血中クレアチニン増加	9	1	16
血中乳酸脱水素酵素増加	3	0	5
血中マグネシウム減少	1	0	9
血中カリウム減少	1	0	7
血中尿素増加	3	0	5
C-反応性蛋白増加	3	0	5
好中球数減少	1	0	5
血小板数減少	3	0	11
白血球数減少	6	0	12
代謝および栄養障害	33	6	88
電解質失調	3	0	7
高カルシウム血症	2	0	5

高ナトリウム血症	1	1	8
低カルシウム血症	9	0	19
低カリウム血症	5	2	12
低マグネシウム血症	4	1	7
テタニー	1	0	5
神経系障害	25	4	89
頭痛	1	0	11
感覚鈍麻	9	0	43
痙攣発作	2	1	7
精神障害	9	0	11
意識変容状態	5	0	5
腎および尿路障害	55	9	135
急性腎障害	6	0	6
出血性膀胱炎	3	0	5
血尿	6	0	6
腎障害	5	1	28
腎不全	4	1	10
腎機能障害	22	5	53
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	2	28
間質性肺疾患	3	0	9
呼吸不全	5	0	5
皮膚および皮下組織障害	12	0	24
発疹	5	0	9
血管障害	3	3	26
高血圧	1	1	10
血管痛	0	1	11

2018年9月28日までの集計, MedDRA ver 21.0

注) 本剤の承認されている効能・効果は「後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎」「造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症」「造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎」である。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

ショック等の重篤な過敏反応の発現を予測するため、十分な問診を行うこと。また、このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<解説>

「禁忌 1」、「6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (4)」及び「8.副作用 (2) 重大な副作用と初期症状 1) ショック」を参照。

9. 高齢者への投与

高齢者では、腎機能が低下している場合が多いので、腎機能に注意し、慎重に投与量を設定すること。

<解説>

一般に高齢者では腎機能が低下している。一方、本剤の血漿クリアランスと腎機能(クレアチニンクリアランス値)との間に強い相関性が認められ、腎機能の低下に伴い本剤の血漿クリアランスが低下し、半減期が延長することが報告されている²⁾。したがって、高齢者では本剤の血中濃度が上昇し、重篤な副作用につながる危険性があるので、腎機能に注意し、慎重に投与量を設定すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等: 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。]

<解説>

妊娠16日目のラットに¹⁴C-ホスカルネットナトリウム水和物 75mg/kgを皮下投与した試験で胎児の血中濃度は母体の血中濃度の約1/9と、低いながら胎盤通過性が認められている。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

(2) 授乳婦: 本剤を投与中の婦人には授乳を避けさせること。[授乳中のラット(75mg/kg投与)の乳汁中薬物濃度が母胎血中濃度の3倍に達したとの報告がある。]

<解説>

授乳中のラットに¹⁴C-ホスカルネットナトリウム水和物 75mg/kgを静脈内投与した試験で、乳汁中濃度は投与3～6時間後に最高濃度に到達し、その濃度は母体の血中濃度の約3倍を示している。したがって、授乳中の婦人に投与した場合、乳児が間接的に摂取する可能性がある。本剤の消化管からの吸収率は低いため、乳児への影響は少ないと考えられるが、本剤の小児に対する安全性は確立していないので、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。

11. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

<解説>

承認時までには実施された国内の臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした試験は実施されておらず、使用経験がないため安全性は確立していない。

(2) 動物実験で、本剤の歯あるいは骨への沈着は、成熟動物より幼若・成長期の動物に多いことが報告されており、ヒトでも同様の作用が予想されるので、小児には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

<解説>

マウスにおける実験において、若齢マウス(25日齢、n=8)では骨中ホスカルネット濃度が、50日齢マウス(n=8)に比較して約2倍高かったが、消失半減期に差はみられなかったことが報告されている。又、マウス及びラットにおける実験で、歯のエナメル質形成不全が観察されている。したがって、小児に投与した場合、骨及び歯に本剤が蓄積し、骨及び歯の成長を妨げる可能性があるため、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

概要: 本剤の過量投与が、米国における188例を対象とした後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎を対象とした臨床試験において10例報告されている。1例は大発作、昏睡を起し、呼吸停止、心停止により死亡した症例で、他の9例はそれぞれの推奨用量の1.14~8倍(平均4倍)の投与を受け、3例に痙攣発作、3例に腎不全、4例に四肢や口周囲知覚異常、5例でカルシウム及びリン酸塩等の電解質異常が発現した。

処置: 本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤はない。血液透析あるいは水分補給が考えられるが、有効性についての評価は行われていない。腎障害及び電解質異常に対する対症療法を行うこと。

<解説>

過量投与により、腎障害及び電解質異常等の副作用が認められた場合には、アシドーシスに対しては炭酸水素ナトリウムの投与、電解質異常に対しては電解質の補給を行う等症状に応じた対症療法を行う。血液透析の有効性については明らかにされていない。

14. 適用上の注意

(1) 投与時: 急速静脈内投与しないこと。(「用法・用量」の項参照)

<解説>

本剤の血漿中濃度の過剰な上昇により、本剤の毒性が増強することがあるので、点滴速度に十分注意する必要がある。

(2) **配合変化**: 本剤は配合変化を起こすことが知られているので、希釈液には生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。また、同一カテーテルを通じて、他剤や補液を同時に投与しないこと。

<解説>

本剤の配合変化試験結果を参考として設定した(「IV. 製剤に関する項目 他剤との配合変化」を参照)。用法・用量において、中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈に投与する場合は2倍に希釈して投与することになっており、この場合の希釈液には生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。また、同一カテーテルを通じて、他剤や補液を同時に投与しないこと。

(3) **開封後**: 本剤は保存剤が添加されていないので、開封後は 24 時間以内に使用すること。

<解説>

本剤は、保存剤が添加されていないので、開封後の長時間の保存は好ましくない。

15. その他の注意

(1) **変異原性試験**: CHO 細胞を用いた染色体異常試験、マウス培養細胞を用いた形質転換試験及びマウスを用いた小核試験で変異原性が認められた。

<解説>

「IX. 非臨床試験に関する項目 (4) その他の特殊毒性」を参照。

16. その他

なし

Ⅸ.非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

マウス、ラット、ネコ、イヌを用いて、ホスカルネットナトリウム水和物の一般症状及び中枢神経系、呼吸・循環系、泌尿器系、筋・骨格系、カルシウム恒常性及び細胞動態に及ぼす影響を検討した。

単回投与ではマウスへの75mg/kg以上の腹腔内投与によって眼瞼下垂、瞳孔拡大、ラットへの120mg/kg以上の静脈内投与で血圧低下、反射性頻脈、ネコへの75mg/kg以上の静脈内投与で血圧低下、心拍数増加、心電図異常が観察された。イヌへの60mg/kg静脈内投与で糸球体濾過率の低下が観察されたが、この腎機能の低下はホスカルネットナトリウム水和物投与前に生理食塩水を十分、投与することにより予防された。

反復投与ではイヌへの45mg/kg静脈内投与で腎尿細管での腎毒性が、120mg/kg皮下投与で破骨細胞の数の増加と破骨活性の亢進が、405mg/kg静脈内投与で血清カルシウム濃度が低下し、筋攣縮が観察された。また、ラットへの135mg/kg皮下投与で歯エナメル質形成不全が観察された。

モルモット摘出腸管及びラット横隔膜神経筋標本の筋収縮に対し抑制及び抑制傾向を示した。この収縮抑制作用はホスカルネットナトリウム水和物の遊離カルシウム濃度の低下に起因することが示唆された。

イヌ培養腎細胞に対する細胞増殖及び細胞周期分布への影響を検討した試験では、10mmol/L添加時に細胞増殖が低下し、S期初期に細胞集積がみられた。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁸⁾

急性毒性(静脈内投与LD₅₀値:mg/kg)

動物種 性別	ラット (n=6)	マウス (n=10)	イヌ	
			(n=1)	(n=3)
雄	596	670	>180	>810
雌	550	570	>180	—

(2) 反復投与毒性試験⁹⁾

1) 1か月間反復投与毒性

ラット(15、45、135mg/kg)、イヌ(15、45、120mg/kg)にホスカルネットナトリウム水和物を1日1回静脈内投与後、ラットでは、45mg/kg以上でAL-P値の軽度上昇、135mg/kgの用量で鎮静症状、振せんが認められた。イヌでは15mg/kg以上の用量で尿細管上皮の好塩基性変化、45mg/kg以上の用量で振せん、尿量増加、尿比重の低下が認められた。ラットにホスカルネットナトリウム水和物(180、360mg/kg)を1日1回、15分間で点滴静脈内投与した結果、180mg/kg以上の用量で血糖値、AL-P値の軽度上昇、無機リン値の低下が認められた。360mg/kgの用量で運動失調、呼吸困難、不規則呼吸、痙れん、腎髄質近傍尿細管の拡張がみられた。

2) 6か月間反復投与毒性

ラット(15、45、135mg/kg)、イヌ(15、45、120mg/kg)にホスカルネットナトリウム水和物を1日1回皮下投与後、ラットでは135mg/kgの用量でHb値、白血球数の軽度低下を認めた。イヌでは15mg/kg以上の用量でAL-P値の上昇、腎臓では髄質近傍ネフロンの変化、石灰沈着、皮質・髄質の脂肪円柱が、骨では顎、下顎、指の破骨活性の亢進が用量依存的に認められたが、いずれも休薬により回復傾向が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットにおける皮下投与での妊娠前・妊娠中・授乳期投与試験で胎児の骨格異常が対照群に比べ増加したが、低頻度であり、自然発生性のものであると考えられ、無毒性量は75mg/kg以上と推定された。また器官形成期投与試験及び妊娠末期・授乳期投与試験での無毒性量はそれぞれ150及び75mg/kg以上と推定された。ウサギにおける皮下投与での器官形成期投与試験で胎児の肋骨、胸骨の異常(変異)頻度が対照群に比べ増加したが、自然発生性のものであると考えられ、無毒性量は75mg/kg以上と推定された。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモットにおける抗原性試験において、抗原性は認められなかった。

2) 変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞による遺伝子突然変異試験、CHO細胞を用いた姉妹染色分体交換試験において変異原性は認められなかったが、CHO細胞を用いた染色体異常試験、マウス培養細胞を用いた形質転換試験、マウスを用いた小核試験では変異原性を示した。

3) がん原性

マウスの91週投与試験、ラットの2年間投与試験によるがん原性試験では発癌性は認められなかった。

4) 局所刺激性

イヌを用いた試験において、わずかに血管、皮下での刺激性が認められた。ヒトの血液を用いた試験では、溶血性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: 点滴静注用ホスカビル注 24mg/mL 毒薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分: ホスカルネットナトリウム水和物

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

8℃以下では結晶が析出することがあるので、このような場合には微温湯で加温すること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

毒薬であり、産業廃棄物として、法で定められた廃棄物焼却施設を有する産業廃棄物処理業の許可を取得している産業廃棄物処理業者に廃棄を委託すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「適用上の注意」は「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14. 適用上の注意」参照。

誤って薬液が皮膚や目に触れた場合は、局所刺激及び灼熱感が生じることがある。このような場合には、流水で洗浄すること。

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

再審査結果に基づき「承認条件」の項を削除した。

6. 包装

点滴静注用ホスカビル[®]注 24mg/mL : 250mL入りバイアル

7. 容器の材質

本体(バイアル)	ガラス
ゴム栓	臭化ブチルゴム
キャップ	AL+PP

8. 同一成分・同効薬

同一成分: なし

同効薬: ガンシクロビル、バルガンシクロビル

9. 国際誕生年月日

1989年3月3日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日:2005年11月4日

承認番号:21700AMX00130

<旧販売名:点滴静注用ホスカビル>	
製造・輸入承認年月日:	1997年3月28日
承認番号	:20900AMY00067

11. 薬価基準収載年月日

2006年6月9日

<旧販売名:点滴静注用ホスカビル>	
1997年4月1日	

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2011年5月:効能・効果、用法・用量に「造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症」が追加

2019年3月:効能・効果、用法・用量に「造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎」が追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日:2010年10月1日

再審査結果:薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

10年間:1997年3月28日～2007年3月27日(希少疾病用医薬品)(満了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
点滴静注用ホスカビル [®] 注 24mg/mL	1114638040101	6250 403 A 1033	620003765

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI.文献

1. 引用文献

- I. 概要に関する項目
- II. 名称に関する項目
- III. 有効成分に関する項目
- IV. 製剤に関する項目
 - 1) Lor, E., *et al.*: Am. J. Hosp. Pharm., 47(1), 157, 1990
- V. 治療に関する項目
 - 2) Aweeka, F.T., *et al.*: J. Acq. Immun. Def. Syn. Hum. Retrovirol., 20(4), 350, 1999
 - 3) Nyberg G., *et al.*: Transplant. Proc., 22(1), 241, 1990
 - 4) Deray, G., *et al.*: Am. J. Nephrol., 9(4), 316, 1989
 - 5) Deray G., *et al.*: Ann. Int. Med., 113(4), 332, 1990
 - 6) Lewis, R.A.: New England Journal of Medicine, 326(4) 213-220 (1992)
 - 7) Jacobson, M.A., *et al.*: Aids, 8(4), 451, 1994
 - 8) 木村 哲 他: 化学療法領域, 18(10), 77, 2002
- VI. 薬効薬理に関する項目
 - 9) Derse, D., *et al.*: J. Biol. Chem. 257(17), 10251, 1982
 - 10) Larsson, A., *et al.*: Antiviral Res., 1, 55, 1981
 - 11) Kern, E.R., *et al.*: Antimicrob. Agents Chemother., 14(6), 817, 1978
 - 12) Eriksson B.F.H., *et al.*: Antimicrob. Agents Chemother., 33(5), 663, 1989
 - 13) Wahren, B., *et al.*: Intervirology, 12, 335, 1979
 - 14) Wahren, B., *et al.*: Intervirology, 14(1), 7, 1980
 - 15) Akesson-Johansson A., *et al.*: Antimicrob. Agents Chemother., 34, 2417, 1990
 - 16) Drew, W.L.: International Conference on AIDS, (1996)
- VII. 薬物動態に関する項目
 - 17) Castelli, F., *et al.*: Eur. J. Clin. Pharmacol., 52, 397, 1997
 - 18) Taburet, A.M., *et al.*: Antimicrob. Agents Chemother., 36(9), 1821, 1992
 - 19) Sjovall, J., *et al.*: Clin. Pharmacol. Ther., 44, 65, 1988
 - 20) Sjovall, J., *et al.*: Antimicrob. Agents Chemother., 33, 1023, 1989
 - 21) Raffi, F., *et al.*: Antimicrob. Agents Chemother., 37(9), 1777, 1993
 - 22) Arevalo, J.F., *et al.*: J. Infect. Dis., 172(4), 951, 1995
 - 23) Alexander, C.M., *et al.*: Ann. Pharmacother., 30, 1106, 1996
 - 24) MacGregor, R.R., *et al.*: J. Infect. Dis., 164(4), 785, 1991
- VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目
 - 25) Youle, M.S., *et al.*: Lancet, 1(8600), 1455, 1988.
 - 26) Jacobson M.A., *et al.*: J. Clin. Endocrinol. Metab., 72(5), 1130, 1991
 - 27) Gearhart M.O., *et al.*: Ann. Pharmacother., 27, 285, 1993
 - 28) Fegueux, S., *et al.*: Lancet, 335(8688), 547, 1990

- 29) Lernestedt, J.O. *et al.*: Lancet, 335 (8688), 547, 1990
- 30) Moyle, G., *et al.*: Lancet, 335 (8688), 547, 1990
- 31) Van der Pijl, J.W., *et al.*: Lancet, 335 (8684), 286, 1990
- 32) Lacey, H.B., *et al.*: Genitourin. Med., 68 (3), 182, 1992
- 33) Caumes, E., *et al.*: J. Am. Acad. Dermatol., 28 (5 Pt 1), 799, 1993
- 34) Zaman, M.M., *et al.*: Clin. Infect. Dis., 22 (2), 378, 1996
- 35) Morales, J.M., *et al.*: Nephrol. Dial. Transplant, 10 (6), 882, 1995

IX. 非臨床試験に関する項目

X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1) 外国における承認状況

イギリス、ドイツ等18カ国で発売されている(2019年)。

国名	販売名	承認年月日
イギリス	FOSCAVIR 24mg/mL solution for infusion	1989年 11月 16日
ドイツ	FOSCAVIR 24mg/mL Infusionslösung	1995年 2月 13日

(2) 外国における効能・効果及び用法・用量

なお本邦における効能・効果及び用法・用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

[効能・効果]

- 1) 後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎
- 2) 造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症

[用法・用量]

- 1) 後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症
 - a) 初期療法: 通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、又は1回体重1kg当たり90mgを、2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2～3週間以上行う。
 - b) 維持療法: 初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。
- 2) 造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症
 - a) 初期療法: 通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて12時間ごとに1日2回点滴静注する。初期療法は1～2週間以上行う。
 - b) 維持療法: 通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

イギリスにおける効能・効果及び用法・用量

効能・効果	AIDS患者におけるサイトメガロウイルス(CMV)網膜炎の初期療法及び維持療法 免疫不全患者におけるアシクロビル耐性の単純ヘルペスウイルス(HSV)粘膜皮膚感染症の治療
用法・用量	投与方法: 中心静脈又は末梢静脈での静脈内投与。 末梢静脈に投与する場合は、ホスカルネット 24 mg/mL の液を希釈すること。院内の調剤部において、小分け分注したホスカルネットを無菌的に取り、0.9%塩化ナトリウム(9 mg/mL)又は5%ブドウ糖(50 mg/mL)で2倍に希釈する。希釈した液は調整後できるだけ速やかに使用しなければならないが、保冷する場合は24時間まで保存することができる。 ホスカルネット 24 mg/mL 液は、中心静脈から希釈せず投与することができる。 成人: CMV網膜炎の初期療法: 腎機能が正常な患者では、本剤 60 mg/kg を8時間ごとに点滴を行い、臨床反応に応じて2～3週間投与する。個々の患者の腎機能に応じて用量調節しなければならない(以下の用量調節ガイドを参照)。点滴時間は1時間を下回らないこと。

維持療法:CMV 網膜炎の初期療法後の維持療法の場合には、治療法が適切と判断される限り、週に 7 日投与する。腎機能が正常な患者では、60 mg/kg で治療を開始することが推奨される。その後に、初期投与量で忍容性が認められた患者及び/又は進行性網膜炎の患者では、90～120 mg/kg へ増量することができる。これまで数多くの患者が、維持療法の開始用量として 90 mg/kg を 2 週間投与されている。腎機能不全の患者では用量を減量しなければならない(用量の項の最後の用量調節ガイドを参照)。

維持療法中に網膜炎の進行をきたした患者では、初期療法の治療法による再治療を行うことができる。

アシクロビル耐性 HSV 粘膜皮膚感染症の初期療法:腎機能が正常な患者では、8 時間ごとに本剤 40 mg/kg を 1 時間以上かけて、2～3 週間、又は病変が治癒するまで点滴する。患者の腎機能に応じて用量を調節しなければならない(以下の用量調節ガイドを参照)。1 回の点滴時間は 1 時間を下回らないこと。

アシクロビル耐性 HSV 感染の初期療法後の維持療法の有効性は確立されていない。

注意:急速な点滴静注によるホスカビル投与は行わないこと。

<用量調節ガイド>

初期療法

クレアチニンクリアランス (mg/kg/分)	CMV 8 時間ごと (mg/kg)	HSV 8 時間ごと (mg/kg)
>1.6	60	40
1.6-1.4	55	37
1.4-1.2	9	33
1.2-1.0	42	28
1.0-0.8	35	24
0.8-0.6	28	19
0.6-0.4	21	14
<0.4	投与は推奨されない	

CMV 維持療法

クレアチニンクリアランス (mL/kg/分)	1 回の点滴量 (mg/kg/日、1 時間以上の点滴で投与)
>1.6	60*
1.6-1.4	55
1.4-1.2	49
1.2-1.0	42
1.0-0.8	35
0.8-0.6	28
0.6-0.4	21
<0.4	投与は推奨されない

*維持療法の開始用量として、数多くの患者が 90 mg/kg を投与されている。

用量のガイドラインが確立されていないので、血液透析を受けている患者には本剤は推奨されない。

水分補給:患者に十分な水分補給を行うことで、本剤の腎臓毒性を軽減することができる。各点滴時に 0.5～1.0 L の生理食塩液による水分補給を行い、利尿処置をすることが推奨される。

高齢者:成人と同様。

小児:小児の治療の経験は非常に限られている。

腎機能不全又は肝機能不全:腎機能不全の患者では、上記の表で述べたように、クレアチニンクリアランスに応じて用量を減量しなければならない。肝機能不全の患者における用量調節は不要である。

(イギリスの添付文書:2010 年 4 月)

ドイツにおける効能・効果及び用法・用量

<p>効能・効果</p>	<p>今後さらなる臨床データが得られるまでは、本剤は後天性免疫不全症候群(エイズ)患者にのみ投与可能である。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 患者の生命を脅かす又は視力を損なうおそれのあるサイトメガロウイルス(CMV)による疾患。本剤はサイトメガロウイルスの存在が確認されている場合のみ投与する。 - アシクロビル耐性単純ヘルペスウイルス(HSV)による急性の粘膜皮膚感染症。本剤による治療の適用は医学的に適切な治療選択肢がない場合に限られる。本剤の有効成分にはリスクが伴うことから、厳密な適応の判別が必要である。再発した場合は、アシクロビル耐性について再度評価すること。 																																																																									
<p>用法・用量</p>	<p>以下の用量が推奨される。</p> <p>CMV 感染症</p> <p>青年期及び成人:</p> <p><u>初期療法:</u></p> <p>CMV 感染症には、体重 1 kg あたり 60 mg のホスカルネットナトリウム六水和物を 1 日 3 回 (=本剤 2.5 mL/kg × 3) 8 時間ごとに投与、あるいは、体重 1kg あたり 90 mg のホスカルネットナトリウム六水和物を 1 日 2 回 (=本剤 3.75 mL/kg × 2) 12 時間ごとに投与する。</p> <p>体重 1kg あたり 60 mg のホスカルネットナトリウム六水和物の点滴は 1 時間以上、体重 1kg あたり 90 mg のホスカルネットナトリウム六水和物の点滴は 2 時間以上かける。</p> <p><u>維持療法:</u></p> <p>CMV 感染症の再発予防のため、体重 1kg あたり 90 ~ 120 mg のホスカルネットナトリウム六水和物 (=本剤 3.75 ~ 5 mL/kg) を連日 2 時間かけて投与する (1 週間に 7 日投与)。</p> <p>本療法では体重 1 kg あたり 90 mg のホスカルネットナトリウム六水和物の投与から開始し、忍容性が良好であれば、必要に応じて体重 1kg あたり 120 mg まで増量してもよい。</p> <p>維持療法中に悪化した場合は、初期療法の用量を投与してもよい。一旦安定した後はホスカルネットナトリウムによる維持療法を実施してもよい。</p> <p>腎障害を有する患者の場合、クレアチニンクリアランスにより用量を調節しなければならない(表 1 及び表 2 参照)。</p> <p>クレアチニンクリアランスは血清クレアチニンから以下の式により求める。</p> <p>男性: $CL_{creat} [mL/分/kg 体重] = \frac{140 - \text{年齢(歳)}}{72 \times \text{血清クレアチニン値}[mg/dL]}$</p> <p>女性: $CL_{creat} [mL/分/kg 体重] = 0.85 \times \text{男性の } CL_{creat}$</p> <p>表 1 腎機能障害患者における <u>CMV 感染症初期療法</u> に対する用量調節ガイド</p> <table border="1" data-bbox="323 1332 1200 1684"> <thead> <tr> <th rowspan="2">クレアチニンクリアランス [mL/分/kg]</th> <th colspan="4">ホスカルネットナトリウム六水和物の用量*</th> </tr> <tr> <th>90mg/kg (静注時間: 2 時間以上)</th> <th>投与間隔</th> <th>60mg/kg (静注時間: 1 時間以上)</th> <th>投与間隔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 1.4</td> <td>90</td> <td>12 時間</td> <td>60</td> <td>8 時間</td> </tr> <tr> <td>1.4 ≥ > 1</td> <td>70</td> <td>12 時間</td> <td>45</td> <td>8 時間</td> </tr> <tr> <td>1 ≥ > 0.8</td> <td>50</td> <td>12 時間</td> <td>35</td> <td>8 時間</td> </tr> <tr> <td>0.8 ≥ > 0.6</td> <td>80</td> <td>24 時間</td> <td>40</td> <td>12 時間</td> </tr> <tr> <td>0.6 ≥ > 0.5</td> <td>60</td> <td>24 時間</td> <td>30</td> <td>12 時間</td> </tr> <tr> <td>0.5 ≥ ≥ 0.4</td> <td>50</td> <td>24 時間</td> <td>25</td> <td>12 時間</td> </tr> <tr> <td>0.4 ></td> <td colspan="4">投与は推奨されない</td> </tr> </tbody> </table> <p>表 2 腎機能障害患者における <u>CMV 感染症維持療法</u> に対する用量調節ガイド</p> <table border="1" data-bbox="323 1751 1200 2000"> <thead> <tr> <th rowspan="2">クレアチニンクリアランス [mL/分/kg]</th> <th colspan="4">ホスカルネットナトリウム六水和物の用量*</th> </tr> <tr> <th>90mg/kg (静注時間: 2 時間以上)</th> <th>投与間隔</th> <th>120mg/kg (静注時間: 2 時間以上)</th> <th>投与間隔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 1.4</td> <td>90</td> <td>24 時間</td> <td>120</td> <td>24 時間</td> </tr> <tr> <td>1.4 ≥ > 1</td> <td>70</td> <td>24 時間</td> <td>90</td> <td>24 時間</td> </tr> <tr> <td>1 ≥ > 0.8</td> <td>50</td> <td>24 時間</td> <td>65</td> <td>24 時間</td> </tr> <tr> <td>0.8 ≥ > 0.6</td> <td>80</td> <td>48 時間</td> <td>105</td> <td>48 時間</td> </tr> </tbody> </table>	クレアチニンクリアランス [mL/分/kg]	ホスカルネットナトリウム六水和物の用量*				90mg/kg (静注時間: 2 時間以上)	投与間隔	60mg/kg (静注時間: 1 時間以上)	投与間隔	> 1.4	90	12 時間	60	8 時間	1.4 ≥ > 1	70	12 時間	45	8 時間	1 ≥ > 0.8	50	12 時間	35	8 時間	0.8 ≥ > 0.6	80	24 時間	40	12 時間	0.6 ≥ > 0.5	60	24 時間	30	12 時間	0.5 ≥ ≥ 0.4	50	24 時間	25	12 時間	0.4 >	投与は推奨されない				クレアチニンクリアランス [mL/分/kg]	ホスカルネットナトリウム六水和物の用量*				90mg/kg (静注時間: 2 時間以上)	投与間隔	120mg/kg (静注時間: 2 時間以上)	投与間隔	> 1.4	90	24 時間	120	24 時間	1.4 ≥ > 1	70	24 時間	90	24 時間	1 ≥ > 0.8	50	24 時間	65	24 時間	0.8 ≥ > 0.6	80	48 時間	105	48 時間
クレアチニンクリアランス [mL/分/kg]	ホスカルネットナトリウム六水和物の用量*																																																																									
	90mg/kg (静注時間: 2 時間以上)	投与間隔	60mg/kg (静注時間: 1 時間以上)	投与間隔																																																																						
> 1.4	90	12 時間	60	8 時間																																																																						
1.4 ≥ > 1	70	12 時間	45	8 時間																																																																						
1 ≥ > 0.8	50	12 時間	35	8 時間																																																																						
0.8 ≥ > 0.6	80	24 時間	40	12 時間																																																																						
0.6 ≥ > 0.5	60	24 時間	30	12 時間																																																																						
0.5 ≥ ≥ 0.4	50	24 時間	25	12 時間																																																																						
0.4 >	投与は推奨されない																																																																									
クレアチニンクリアランス [mL/分/kg]	ホスカルネットナトリウム六水和物の用量*																																																																									
	90mg/kg (静注時間: 2 時間以上)	投与間隔	120mg/kg (静注時間: 2 時間以上)	投与間隔																																																																						
> 1.4	90	24 時間	120	24 時間																																																																						
1.4 ≥ > 1	70	24 時間	90	24 時間																																																																						
1 ≥ > 0.8	50	24 時間	65	24 時間																																																																						
0.8 ≥ > 0.6	80	48 時間	105	48 時間																																																																						

0.6 ≥ > 0.5	60	48 時間	80	48 時間
0.5 ≥ ≥ 0.4	50	48 時間	65	48 時間
0.4 >	投与は推奨されない			

* 注: 上記の数字は、腎機能障害の程度が異なる患者において、本剤を単回投与したときの薬物動態を検討した試験に基づくものである。

一般に CMV 感染症の初期治療は約 2～3 週間継続することが必要である。本剤による治療は臨床効果をみて決定する。

再発防止のため、初期治療後は維持療法に移行すべきである。維持療法は原則的に生涯継続しなければならない。

ヘルペス感染症

青年期及び成人:

アシクロビル耐性ヘルペス感染症には、体重 1kg あたり 40 mg のホスカルネットナトリウム六水和物を 1 日 3 回 (=本剤 1.7 mL/kg 体重×3) 8 時間ごとに投与する。

点滴は 1 時間以上かけて行うこと。

CMV 感染症の場合と同様、腎障害を有する患者の場合、クレアチニンクリアランスにより用量を調節しなければならない(クレアチニンクリアランスの計算については表 3 を参照。計算式については CMV 感染症に関する記載部分を参照)。

表 3 腎機能障害患者におけるヘルペス感染症治療に対する用量調節ガイド

クレアチニンクリアランス [mL/分/kg]	ホスカルネットナトリウム六水和物の用量*	
	40 mg/kg (静注時間: 1 時間以上)	投与間隔
> 1.4	40	8 時間
1.4 ≥ > 1	30	8 時間
1 ≥ > 0.8	20	8 時間
0.8 ≥ > 0.6	25	12 時間
0.6 ≥ > 0.5	20	12 時間
0.5 ≥ ≥ 0.4	15	12 時間
0.4 >	投与は推奨されない	

* 注: 上記の数字は、腎機能障害の程度が異なる患者において、本剤を単回投与したときの薬物動態を検討した試験に基づくものである。

アシクロビル耐性ヘルペス感染症の治療は、病変が完全に治癒するまで(完全な再上皮化)実施する。完全に治癒するまで通常 2～3 週間を要する。1 週間投与して特に効果がみられない場合は、治療継続のベネフィットとリスクを慎重に再評価しなければならない。

アシクロビル耐性ヘルペス感染症治療後の再発予防を目的とした本剤の使用については十分検討されていない。再発がみられた場合は、耐性について再度検討すること。

投与方法:

本剤の投与方法は静脈内注射であるが、急速静注ではない。

動脈内投与が明白に推奨されていない薬剤を誤って動脈内投与した場合、障害を招く恐れがあるため、本剤が必ず静脈内注射されるように留意すること。

本剤の投与前、投与中、及び投与後は、必ず適切に水分を補給すること(4.4 項参照)。

末梢静脈から投与する場合は、投与前に注射液を希釈しなければならない(4.4 項参照)。

注射液の調製、及びそのまま使用可能な注射液の保管に関する詳細は、6.2 項と 6.4 項を参照すること。

(ドイツの添付文書:2010 年 7 月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、アメリカ FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- 1) 妊婦等: 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。]
- 2) 授乳婦: 本剤を投与中の婦人には授乳を避けさせること。[授乳中のラット(75mg/kg投与)の乳汁中薬物濃度が母体血中濃度の3倍に達したとの報告がある。]

出典	薬剤	分類
アメリカ FDA : Pregnancy Category	Foscavir injection	C (2006年8月)
オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy 4 th ed	Foscavir injection	B3 (2007年12月)

【参考】分類の概要

アメリカ FDA : Pregnancy Category

Category C

RISK CANNOT BE RULED OUT.

Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risk.

オーストラリアの分類: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

Category B3

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、イギリスとは異なる。

【使用上の注意】「小児への投与」

- 1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- 2) 動物実験で、本剤の歯あるいは骨への沈着は、成熟動物より幼若・成長期の動物に多いことが報告されており、ヒトでも同様の作用が予想されるので、小児には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

出典	記載内容
イギリスの添付文書 (2010年8月)	Children: There is very limited experience in treating children.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

